

Juni
2015

De relatie tussen chronische pijn bij patiënten met cystenieren en kenmerken van niercysten op MRI scans

FONTYS PARAMEDISCHE HOGESCHOOL EINDHOVEN
TER AFRONDING VAN DE OPLEIDING MBRT



AUTEUR BERNICE ELFRINK
STUDENTNUMMER 2191853

BEGELEIDER LARS DE BEKKER, MSC, FONTYS
OPDRACHTGEVER DRS. HEDWIG D'AGNOLO, RADBOUDUMC

VOORWOORD

Dit onderzoeksverslag is voortgekomen vanuit de afstudeerfase van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) van de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven. In opdracht van de afdelingen Radiologie en Maag-, Darm-, en Leverziekten van het Radboud Universitair Medisch Centrum (Radboudumc) te Nijmegen en in samenwerking met de afdeling Nefrologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) is dit retrospectief onderzoek uitgevoerd. Hierin zijn 20 ADPKD patiënten met invaliderende chronische pijn (symptomatisch) en 20 ADPKD patiënten zonder chronische pijn (asymptomatisch) vergelijkt op het verschil in aantal cysten, aantal complexe cysten en grootste cystediameter.

Op deze plek wil ik iedereen bedanken die mij heeft geholpen de afgelopen maanden om dit onderzoek tot een goed einde te brengen. Ten eerste dank ik de Radboud zorgacademie voor het vertrouwen in mij zodat ik deel mocht nemen aan het RadboudPlus traject. In het bijzonder dank ik drs. Hedwig D'Agnolo voor haar prettige begeleiding, hulp en feedback. Ook kon ik altijd terecht bij verschillende MRI laboranten van het Radboudumc van wie met name Mark Saris meerdere malen voor mij klaar stond. Van het UMCG wil ik drs. Niek Casteleijn bedanken voor zijn feedback en hulp op afstand. Daarnaast dank ik Lars de Bekker, Msc. voor zijn goede begeleiding vanuit de opleiding MBRT. Voor de fijne samenwerking en brainstormsessies dank ik mijn medeonderzoeker Bram van Wijngaarden. Ten slotte bedank ik mijn vriend en mijn zus voor hun steun en motiverende woorden.

Bernice Elfrink

Nijmegen, juni 2015

SAMENVATTING

Achtergrond: Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD), ook wel cystenieren genoemd, is met een incidentie van 3 per 10.000 mensen, de meest voorkomende erfelijke nierziekte wereldwijd. Het wordt gekarakteriseerd door ontwikkeling en progressieve groei van cysten in de nieren met achteruitgang van de nierfunctie tot gevolg. Ongeveer 60% van de patiënten ervaart chronische pijn en de oorzaak hiervan is vaak onbekend. Het doel van dit onderzoek was om eventuele verschillen in cystekenmerken tussen ADPKD patiënten mét invaliderende chronische nierpijn (symptomatisch) en ADPKD patiënten zónder chronische nierpijn (asymptomatisch) te bepalen.

Methode: In dit retrospectief onderzoek zijn 20 symptomatische ADPKD patiënten met 20 asymptomatische ADPKD patiënten vergeleken. Op MRI scans zijn per nier aantal cysten, aantal complexe cysten en grootste cystediameter beoordeeld. De verkregen data werden getoetst op verschil. Voor normaal verdeelde data werd een ongepaarde *t*-toets gebruikt en voor niet normaal verdeelde data de Mann-Whitney-U toets. Daarbij werd een *p*-waarde $\leq 0,05$ gesteld als statistisch significant.

Resultaten: Tussen de symptomatische en asymptomatische ADPKD patiënten is in dit onderzoek een significant verschil gevonden in aantal cysten ($p=0,01$). Geen significante verschillen zijn gevonden in aantal complexe cysten ($p=0,18$) en de grootste cystediameter ($p=0,13$).

Conclusie: Dit onderzoek laat zien dat het aantal cysten in ADPKD patiënten met chronische pijn significant verschilt ten opzichte van ADPKD patiënten zonder chronische pijn. Waarschijnlijk spelen ook andere factoren een rol, te denken aan de locatie van niercysten. Geen significant verschillen zijn gevonden in complexe cysten en grootste cystediameter.

ABSTRACT

Background: With an incidence of 3 out of 10.000, autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common inherited renal disorder worldwide. Progressive enlargement of the cysts and deterioration of renal function are the main characteristics. An estimated prevalence of 60% of ADPKD patients suffers from chronic pain and the causes are often unknown. The purpose of this study was to determine if there is a difference in cysts features between ADPKD patients with chronic pain (symptomatic) and ADPKD patient without chronic pain (asymptomatic).

Method: In this retrospective study 20 symptomatic ADPKD patients were compared to 20 asymptomatic ADPKD patients. Kidneys were individually analysed at number of cysts, number of complex cysts and the biggest cyst diameter using MRI scans. The independent *t*-test was used when the data showed a normal distribution. Data with an abnormal distribution were analysed by the Mann-Whitney-U test. Data were significant different in case of a *p*-value ≤ 0.05 .

Results: Between the symptomatic and asymptomatic ADPKD patients in this study, there is a significant difference in number of cysts ($p=0.01$). The difference in number of complex cysts ($p=0.18$) and biggest cyst diameter ($p=0.13$) are not significant.

Conclusion: This study shows that the number of cysts is statistically different between ADPKD patients with and without chronic pain. It is likely that other factors play a part, like the location of the cysts. The number of complex cysts and biggest cyst diameter is not statistically different.

INHOUDSOPGAVE

Voorwoord	1
Samenvatting	2
Abstract	3
1. Inleiding	5
2. Methode	7
2.1 Studieopzet	7
2.2 Deelnemers	7
2.3 MRI scans	8
2.4 Dataverzameling	8
2.5 Statistische analyse	11
3. Resultaten	13
3.1 Baseline karakteristieken	13
3.2 MRI bevindingen	13
4. Discussie	15
5. Conclusie & Aanbevelingen	17
Literatuurlijst	18
Bijlagen	20
Bijlage I, Informed consent DIPAK	21
Bijlage II, Formulier Medisch Ethische Toetsingscommissie	23
Bijlage III, Protocol Hippel Lindau & Niertumoren	25
Bijlage IV, Protocol DIPAK1	30
Bijlage V, Scatterplots & Intra betrouwbaarheid analyse	33

1. INLEIDING

Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD), ook wel cystenieren genoemd, is met een incidentie van 3 per 10.000 mensen (1), de meest voorkomende erfelijke nierziekte wereldwijd (2). ADPKD wordt gekarakteriseerd door de ontwikkeling en progressieve groei van niercysten (3–6). Door toename van het niervolume ontstaat een hoge bloeddruk (hypertensie), nierpijn en achteruitgang van de nierfunctie (4,6,7). Het volume van een nier is bij een gezond persoon ongeveer 150-200 ml, bij ADPKD patiënten kan het niervolume zelfs 1500 ml of groter worden (7).

Geschat wordt dat 60% van de ADPKD patiënten chronische pijn ervaart (8). Dit betreft veelal buik- of rugpijn in de nier- of leverregio welke meer dan 4 tot 6 weken aanhoudt (9). Al in een relatief vroeg stadium, wanneer de nierfunctie nog normaal is, ervaren ADPKD patiënten pijn (8). Dit heeft een grote impact op het functioneren van ADPKD patiënten in het dagelijks leven (9). Voor arts en patiënt is het frustrerend dat deze pijn moeilijk te behandelen is doordat patronen in ernst en frequentie onbekend zijn (8). Met genetisch-, lichamelijk- en radiologisch onderzoek wordt gezocht naar de oorzaak van de pijn (9), waarna de behandelend arts een persoonlijk behandelplan maakt.

Chronische pijn bij ADPKD wordt vooral gezien bij patiënten met een vergroot nier- en/of levervolume als gevolg van massawerking (9). Bij indirecte chronische pijn drukt de vergrote nier en/of lever tegen de skeletspieren waardoor bijvoorbeeld lage rugpijn veroorzaakt wordt (9). Directe chronische nierpijn als gevolg van volume toename komt vanuit het nierkapsel dat uitzet door de druk van binnenuit en daarbij tegendruk krijgt van omliggend weefsel (10). Een groter totaal niervolume (TKV) lijkt verband te houden met chronische pijn, echter uitzonderingen zijn patiënten met relatief kleine cysten (kleiner dan 3 cm) die meer pijn kunnen hebben dan patiënten met grote cysten (10). Bovendien staat een groter TKV in verband met een verminderde nierfunctie (11), waarbij de nierfunctie los staat van chronische pijn (12). De oorzaak van dit soort variaties is onduidelijk (10). Vooral wanneer naast niercysten ook sprake is van levercysten, is de oorzaak van de chronische pijn moeilijk vast te stellen (9).

Acute pijn komt relatief weinig voor en is mogelijk gerelateerd aan een cyste infectie, een cyste bloeding, een cysterruptuur of een steen in de urinewegen (urolithiasis) (9). Wanneer patiënten acute buikpijn hebben zonder of met bloed in de urine (hematurie) is dit mogelijk het gevolg van een cystebloeding (12). Indien patiënten acute buikpijn hebben in combinatie met koorts is mogelijk sprake van een cyste infectie (12,13). Dit betreft een ernstige complicatie waarbij een ziekenhuisopname niet uitgesloten is en patiënten met antibiotica behandeld moeten worden (13).

ADPKD wordt gediagnosticeerd met radiologische beeldvorming (14,15). Echografie geniet daarbij de voorkeur omdat de kosten laag zijn en het patiëntvriendelijk is (14,15). Tevens wordt magnetische resonantie (MRI) veelal gebruikt om de ernst en progressie van ADPKD te bepalen (11). Met behulp van

een MRI scan wordt bijvoorbeeld het TKV bepaald (7), waarbij geldt dat een toename van het TKV in verband staat met een afname van de nierfunctie (11). Een MRI scan brengt cysten groter dan 1mm in beeld (16). Een cyste bestaat uit vocht en heeft net als liquor op een T2 gewogen MRI scan een hoge signaal intensiteit (SI) (12). Op een T1 gewogen MRI scan toont een cyste zich net als liquor donkerder en heeft dus een lage SI (12). Complexe cysten hebben een pathologische inhoud zoals bloed of infectievocht waardoor deze een hogere SI hebben dan liquor of een normale cyste op een T1 gewogen MRI scan (12).

In de literatuur is over oorzaak, patronen en management van chronische pijn in ADPKD nog relatief weinig bekend (9,11). Tot op heden zijn ook de verschillen van cystekenmerken in ADPKD patiënten mét chronische pijn en ADPKD patiënten zónder chronische pijn onbekend. Met cystekenmerken wordt het aantal, de complexiteit en de grootte van de niercysten bedoeld. Indien een relatie bestaat tussen deze kenmerken en het hebben van chronische pijn behoort een meer geïndividualiseerde behandeling tot de mogelijkheden (8). Daarom is het doel van dit onderzoek om eventuele verschillen in cystekenmerken tussen ADPKD patiënten mét invaliderende chronische nierpijn en ADPKD patiënten zónder chronische nierpijn te bepalen. De hoofdvraag luidt dan ook: *“In hoeverre verschillen het aantal cysten, aantal complexe cysten en de grootste cystediameter op MRI scans tussen ADPKD patiënten mét invaliderende chronische nierpijn en ADPKD patiënten zónder chronische nierpijn?”*

2. METHODE

2.1 Studieopzet

Dit retrospectief onderzoek is van februari 2015 tot en met juni 2015 uitgevoerd in het Radboud Universitair Medisch Centrum (Radboudumc) te Nijmegen. In dit cohort zijn 20 ADPKD patiënten met invaliderende chronische pijn (symptomatisch) en 20 ADPKD patiënten zonder chronische pijn (asymptomatisch) opgenomen. Alle ADPKD patiënten zijn afkomstig uit het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) omdat dit het expertisecentrum is voor de behandeling van pijn bij patiënten met ADPKD. Van alle patiënten zijn op baseline MRI scans vervaardigd. Op deze MRI scans zijn het aantal cysten en het aantal complexe cysten per nier geteld, tevens zijn de grootste cysten in kaart gebracht.

2.2 Deelnemers

2.2.1 Symptomatische deelnemers

Voor deze studie zijn 20 ADPKD patiënten geïnccludeerd die vanaf augustus 2013 naar het UMCG zijn verwezen voor de behandeling van invaliderende chronische ADPKD gerelateerde pijn. Invaliderende chronische ADPKD gerelateerde pijn is gedefinieerd als 1) pijn langer bestaat dan 6 weken; 2) visueel analoge schaal (VAS)-score >40/100; 3) patiënt morfine-preparaten afhankelijk is; 4) eerdere pijnbehandelingen ineffectief waren en 5) leeftijd > 18 jaar.

Op de dag van intake werden ADPKD patiënten in het UMCG in een multidisciplinair team gezien door een nefroloog, uroloog, pijnspecialist en een radioloog. Dezelfde dag werden een renogram en een MRI scan vervaardigd. Tijdens de intake werden patiëntkarakteristieken verzameld en een pijnscore gerapporteerd. Voor de pijnscore werd een VAS-score gebruikt met een range van 0 tot 100 waarbij 0 geen pijn betekent, en 100 ernstige invaliderende pijn. Vervolgens werd oriënterend bloed en urine onderzoek verricht.

2.2.2 Asymptomatische deelnemers

De asymptomatische ADPKD patiënten zijn geselecteerd uit de deelnemers van de “Developing Intervention strategies to halt Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease 1” (DIPAK1) studie. In deze studie wordt het effect van het medicijn Lanreotide op het remmen van de achteruitgang van de nierfunctie onderzocht. Dit is een klinische trial uitgevoerd in 4 academische centra in Nederland, te weten: Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), UMCG, Radboudumc en Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam (18). In de DIPAK1 studie (studienummer: NCT01616927, clinicaltrials.gov) zijn 308 ADPKD patiënten geïnccludeerd met op baseline een leeftijd tussen de 18 en 60 jaar en een geschatte nierfunctie tussen de 30 tot 60 ml/min/1.73m² (18).

Op baseline werd een anamnese afgenomen, een vragenlijst ingevuld, bloed en urine verzameld en een MRI scan vervaardigd. Eén vraag van de vragenlijst had betrekking op nierpijn: Welk cijfer zou u geven op een schaal van 1-10 voor uw gemiddelde nierpijn de afgelopen 4 weken? (1=geen pijn, 10=de ergste pijn die u ooit heeft gehad). Van de 87 (DIPAK1) ADPKD patiënten die in het UMCG bekend waren, zijn 20 ADPKD patiënten die geen pijn aangaven (score=1) op de vragenlijst en gescand waren met een 1,5 Tesla MRI scanner gematcht op leeftijd en geslacht.

2.2.3 Ethiek

De patiënten afkomstig van de pijnpoli van het UMCG (de symptomatische groep) hebben bij hun behandelend arts akkoord gegeven voor het gebruik van hun gegevens voor wetenschappelijke doeleinden. De patiënten uit de DIPAK1 studie (de asymptomatische groep) hebben schriftelijk *informed consent* gegeven voor het gebruik van hun gegevens voor wetenschappelijke doeleinden (bijlage I). Ook heeft de DIPAK1 toestemming van de Medisch Ethische Toetsingscommissie (bijlage II). Alle patiëntgegevens zijn vanuit Groningen anoniem naar Nijmegen verstuurd.

2.3 MRI scans

De symptomatische groep is gescand aan de hand van het “Hippel Lindau en Niertumoren-protocol” (bijlage III). De volgende sequenties waren in elk geval opgenomen: Transversaal en coronaal “T2 True Fast imaging with steady state precession (T2-TruFi)”, coronaal “T2-Half Fourier Single Shot Turbo Spin Echo (T2-HASTE)” en coronaal “T1-2D fast low angle shot (T1-FLASH)”. De asymptomatische groep is gescand aan de hand van het DIPAK1-protocol (bijlage IV). Hierin zijn dezelfde sequenties opgenomen als bij de symptomatische groep. Alle MRI scans zijn in het UMCG vervaardigd met de volgende scanners: Magnetom Avanto 1.5T, Siemens, Erlangen, Duitsland en de 1.5T, Philips, Eindhoven, Nederland.

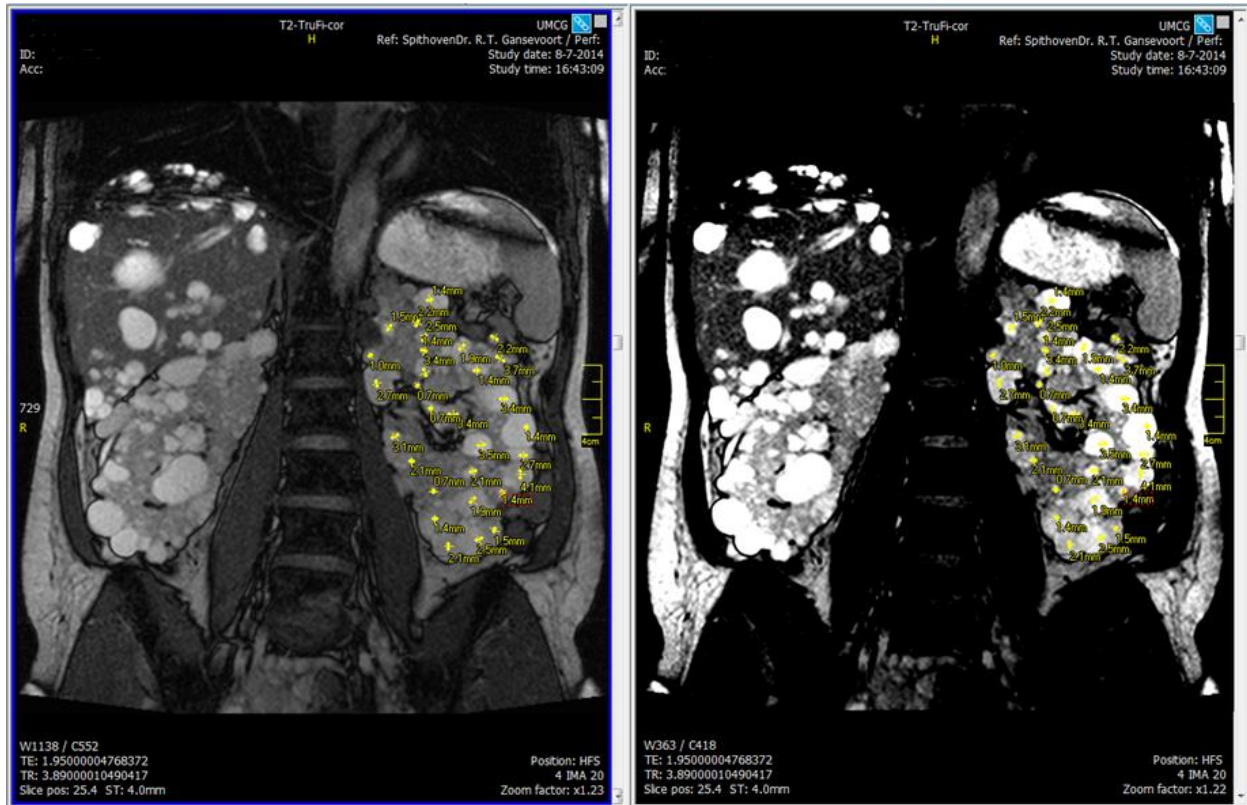
2.4 Dataverzameling

De afhankelijke variabelen zijn gemeten in iQ-view (versie 2.8.0 van Image Information Systems Ltd).

2.4.1 Aantal cysten

Het aantal cysten werd geteld op de middelste coronale slice van de nier (19,20). Van de coronale T2-TruFi of T2-HASTE werden de eerste en laatste slicenummers genoteerd waar nierweefsel op te zien was. De middelste slice werd bepaald door de eerdergenoemde slicenummers op te tellen en te delen door 2. In het geval van twee middelste doorsneden, werd de meting op de meest ventrale slice van de twee uitgevoerd. Alle cysten groter dan 2 mm met een SI vergelijkbaar met die van liquor werden handmatig geteld (20). De mate van helderheid en contrast werden aangepast aan het liquor door een zo groot mogelijk gebied van interesse (ROI) in het liquor te tekenen ter hoogte van de nieren. Vervolgens werd het

oorspronkelijke coronale T2-TruFi of T2-HASTE beeld gebruikt om elke cyste te markeren. Ten slotte werden per nier alle gemerkte cysten geteld (afbeelding 1).



Afbeelding 1: Markeren van de cysten in de linker nier op een coronaal T2 gewogen MRI beeld respectievelijk zonder en met instelling van mate van helderheid en contrast op het liquor.

2.4.2 Aantal complexe cysten

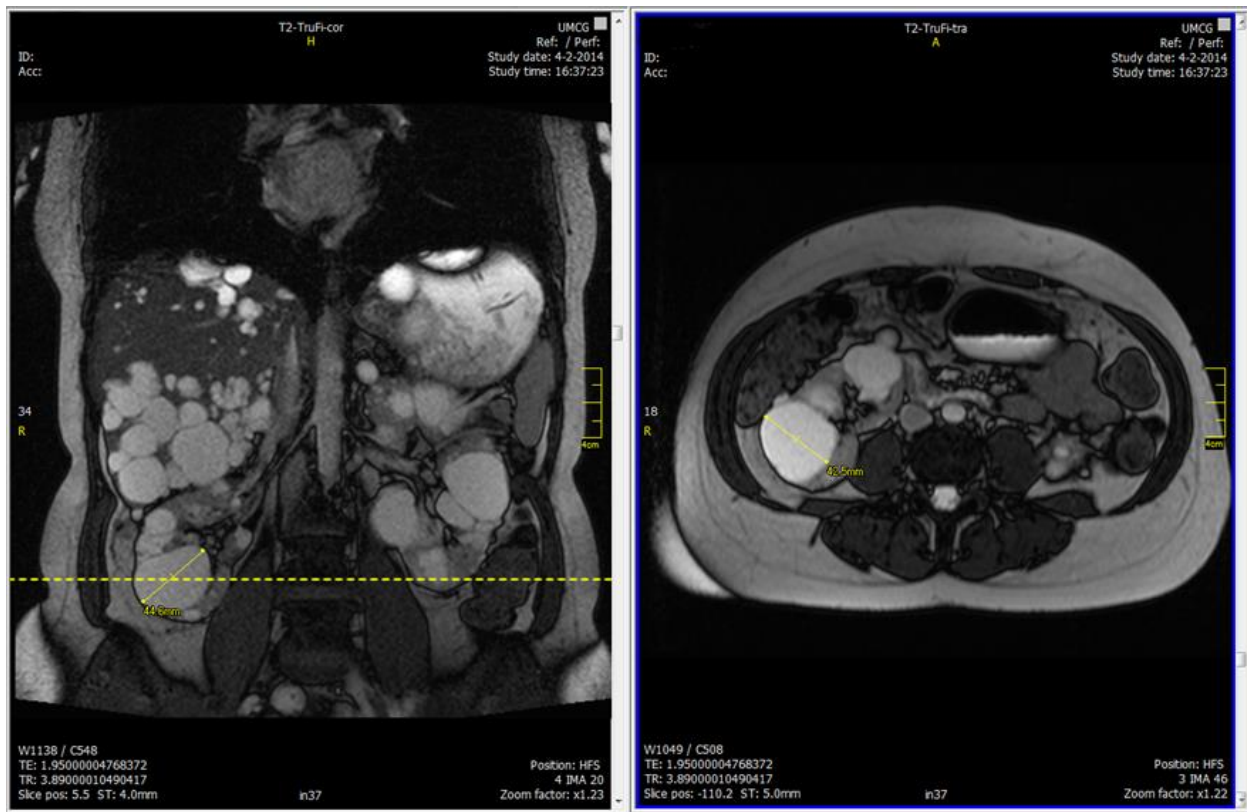
Complexe cysten hebben op een T2 gewogen MRI scan een hoge of lage SI (12). Terwijl zij op een T1 gewogen MRI scan een hogere SI hebben ten opzichte van een normale cyste (12). Met de coronale T1-(Turbo) FLASH scan werd elke slice met nierweefsel beoordeeld op aanwezigheid van complexe cysten (afbeelding 2). De SI werd bepaald door een zo groot mogelijk ROI in de mogelijke complexe cyste en dichtstbijzijnde liquor te plaatsen. Indien de SI van de mogelijke complexe cyste op de T1-(Turbo) FLASH scan hoger was dan de SI in de liquor, werd deze beoordeeld als een complexe cyste. De som van alle markeringen in alle slices per nier was gelijk aan het aantal complexe cysten.



Afbeelding 2: Een complexe cyste in de rechter nier op een respectievelijk T2 gewogen en T1 gewogen MRI beeld

2.4.3 Grootste cystediameter

De grootste cystediameter is bepaald door achtereenvolgens door de transversale en coronale scans van de T2-TruFi te scrollen en de op het oog de grootste cyste te meten (afbeelding 3). Deze cysten zijn op beide scans in meerdere richtingen gemeten om de grootste cystediameter te verkrijgen en te vergelijken. De cyste met de grootste diameter (mm) per nier is genoteerd.



Afbeelding 3: Meten van een cystediameter op een respectievelijk coronaal en transversaal T2 gewogen MRI beeld

2.4.4 Beeldinterpretatie

Voorafgaand aan de dataverzameling heeft een arts in opleiding tot specialist Radiologie met ervaring in het beoordelen van MRI-abdomen instructies gegeven over het juist meten en interpreteren van de MRI scans. De metingen werden geblindeerd uitgevoerd en in tegengestelde volgorde werd alles voor een tweede keer gemeten. Het gemiddelde van beide metingen werd gebruikt voor de analyse.

2.5 Statistische analyse

Gegevens van de patiënten op baseline die betrekking hebben op ADPKD zijn per deelnemersgroep in een tabel weergegeven en daarbij is beschrijvende statistiek toegepast. De verkregen data zijn weergegeven in een tabel en statistisch getoetst op verschil. De afhankelijke variabelen zijn het aantal cysten, het aantal complexe cysten en de grootste cystediameter. Deze zijn numeriek. De onafhankelijke variabelen zijn ongepaard: ADPKD patiënten met invaliderende chronische nierpijn en ADPKD patiënten zonder chronische nierpijn. Voor de normaal verdeelde data is het gemiddelde (M) met de standaarddeviatie (SD) berekend. Voor niet-normaal verdeelde data is de mediaan met de interkwartielafstand bepaald. Normaal

verdeelde data zijn geanalyseerd met een onafhankelijke *t*-toets, niet normaal verdeelde data met de Mann-Whitney-U toets. Een *p*-waarde $\leq 0,05$ werd als statistisch significant beschouwd.

De intra-beoordelaarsbetrouwbaarheid van de 2 metingen is geanalyseerd door middel van scatterplots. Hoe meer lineair, hoe beter de samenhang is. Daarna is de intraclass correlatiecoëfficiënt (ICC) toets toegepast. Een ICC ligt tussen de 0 en 1, waarbij 1 een maximale overeenkomst weergeeft. Een ICC waarde van 0,7 of hoger werd als een voldoende overeenkomst beschouwd. Alle variabelen werden geanalyseerd met behulp van Statistical Package Social Studies versie 22 (SPSS Inc, Chicago IL,USA).

3. RESULTATEN

3.1 Baseline karakteristieken

Tabel 1 toont de baseline karakteristieken van symptomatische en asymptomatische ADPKD patiënten. In zowel de symptomatische (n = 7, 35%) als asymptomatische groep (n = 8, 40%) zijn minder mannen dan vrouwen geïnccludeerd. De leeftijd in de symptomatische groep bedroeg (mediaan 50 [interkwartielafstand 44 ; 54]) jaar en in de asymptomatische groep (48 [43 ; 55]) jaar. De geschatte nierfunctie (eGFR) was in de symptomatische groep (44 [28 ; 58]) ml/min/1.73m² en in de asymptomatische groep (51 [37 ; 59]) ml/min/1.73m². In de symptomatische groep is 70% bekend met een cyste bloeding in het verleden, in de asymptomatische groep is dit 30%.

Tabel 1. Baseline karakteristieken van symptomatische en asymptomatische ADPKD patiënten		
baseline karakteristieken	symptomatisch (n=20)	asymptomatisch (n=20)
man	7 (35)	8 (40)
leeftijd, jaren	50 [44 ; 54]	48 [43 ; 55]
eGFR, ml/min/1.73m ²	44 [28 ; 58]	51 [37 ; 59]
bekend met: cyste bloeding	14 (70)	6 (30)
bekend met: cyste infectie	5 (25)	3 (15)
aanwezige nierpijn	20 (100)	0 (-)
- nierpijn links	15 (75)	0 (-)
- nierpijn rechts	9 (45)	0 (-)
nierpijn score, (0-100)	60 [50 ; 80]	0
niervolume links, ml	1055 [538 ; 1845]	800 [498 ; 1110]
niervolume rechts, ml	979 [630 ; 1710]	733 [484 ; 912]

Data uitgedrukt in: n = aantal (%) of mediaan [interkwartielafstand]

eGFR = estimated glomerular filtration rate

3.2 MRI bevindingen

Een aantal datasets is geëxcludeerd omdat 1) een goed scanprotocol ontbrak waardoor niet alle metingen uitgevoerd konden worden (n=1); 2) een T1 gewogen scan ontbrak waardoor de complexe cysten niet geteld konden worden (n=2); 3) de T1 gewogen scan een T1-volumetric-interpolated breath-hold was in plaats van de T1-FLASH of T1-HASTE (n=2) of 4) de T2 gewogen scans T2-turbo-spin-echo scans waren in plaats van T2-HASTE of T2-TruFi (n=2). Ook bleken patiënten (n=2) slechts één nier te hebben in plaats van twee, de data van die nier zijn in de analyses meegenomen. In enkele gevallen was de dorsale zijde van de nier niet volledig afgebeeld op de coronale MRI scan. In dat geval werd met de transversale scan de meest dorsale slice bepaald. Zodoende werd de middelste slice bepaald.

De overeenkomst tussen meting 1 en meting 2 is voldoende zoals te zien is in de scatterplots (bijlage V). Dit wordt bevestigd door de hoge intraclass correlatiecoëfficiënt ($ICC \geq 0,75$).

Tabel 2 toont de MRI bevindingen van symptomatische en asymptomatische ADPKD patiënten. Het aantal cysten in de nieren laat een significant verschil zien tussen de symptomatische ADPKD patiënten ($M=75$, $SD=36$) ten opzichte in de asymptomatische groep ($M=47$, $SD=17$, $p=0,01$). Geen significante verschillen zijn gevonden voor aantal complexe cysten ($p=0,18$) en de grootste cystediameter ($p=0,13$).

Tabel 2. MRI bevindingen van symptomatische en asymptomatische ADPKD patiënten			
variabelen	symptomatisch	asymptomatisch	p-waarde
aantal cysten	75 ± 36 $n=15$	47 ± 17 $n=20$	0,01
aantal complexe cysten	$34 [12 ; 67]$ $n=14$	$17 [11 ; 30]$ $n=19$	0,18
grootste cystediameter, mm	71 ± 22 $n=17$	60 ± 20 $n=20$	0,13

Data uitgedrukt in: $M \pm SD$ of mediaan [IQR]

n = aantal, M = gemiddelde, SD = standaard deviatie, IQR = interkwartielafstand

4. DISCUSSIE

Het doel van dit onderzoek was om eventuele verschillen in cystekenmerken tussen ADPKD patiënten mét invaliderende chronische nierpijn en ADPKD patiënten zónder chronische nierpijn te bepalen. Significante verschillen zijn gevonden in het aantal cysten. Geen significante verschillen zijn gevonden in het aantal complexe cysten en de grootste cystediameter.

Het aantal cysten is significant verschillend tussen symptomatisch ADPKD patiënten en asymptomatische ADPKD patiënten. Een mogelijke verklaring is dat een groter aantal cysten in verband staat met een groter TKV (19). Een groter TKV kan tot meer chronische pijnklachten leiden (10). Echter, de relatie tussen chronische pijn en TKV is in de literatuur niet overeenstemmend (10). In dit onderzoek is tussen beide groepen geen significant verschil gevonden in grootste cystediameter, ook lijkt het verschil in TKV niet groot. De aanwezigheid van een groter aantal cysten wil niet altijd zeggen dat het TKV ook vergroot is, mogelijk is sprake van veel kleine cysten. Waarschijnlijk spelen ook andere factoren een rol in oorzaak van chronische pijn, te denken aan de locatie van de cysten. De literatuur laat zien dat rek op het nierkapsel kan leiden tot pijnklachten (10). Vooral bij een grote hoeveelheid cysten is het moeilijk om de verdeling van de cysten in de nier in kaart te brengen (20). Onderzoek van Bea et al. (2013) laat een semiautomatische methode zien om aantal cysten en de verdeling van cysten in de hele nier in kaart te brengen (16). Echter, ook hierbij geldt een betere betrouwbaarheid bij ADPKD patiënten in een vroeg stadium (16).

In dit onderzoek is geen sprake van een significant verschil in de grootste cystediameter. Mogelijk wordt dit verklaard doordat alle ADPKD patiënten in dit onderzoek een relatief groot TKV hebben. In een groot TKV neemt de grootste cyste minder ruimte in ten opzichte van een kleiner TKV. Daardoor zal de grootste cyste niet de belangrijkste factor van de massawerking zijn.

Het aantal complexe cysten hangt in deze studie niet samen met chronische pijn. Echter, uit de patiënt informatie op baseline blijkt dat zich in de symptomatische groep meer ADPKD patiënten bevinden met cystebloedingen in het verleden dan de asymptomatische groep. Een cystebloeding gaat meestal gepaard met acute pijn maar kan ook pijnloos zijn (8). Hieruit is te concluderen dat in deze onderzoekspopulatie 1) cystebloedingen in het verleden niet in verband staat met aantal complexe cysten en/of 2) een cystebloeding in het verleden niet in verband staat met het ontstaan van chronische pijn.

Een sterk punt van deze studie is dat de metingen zijn herhaald. De intra-beoordelaars-analyse laat een goede tot zeer goede samenhang zien met een ICC $\geq 0,75$. Waarschijnlijk is de ICC zo goed omdat de metingen relatief simpel zijn gehouden en dat tevens vooraf training heeft plaatsgevonden met het beoordelen van de MRI scans van ADPKD patiënten. Bovendien zijn de metingen en analyses uitgevoerd door een onafhankelijke partij waardoor geen sprake was van onbewuste beïnvloeding. Dit komt de

betrouwbaarheid ten goede. Een ander sterk punt is het inclusie criterium chronische pijn in de symptomatische groep omdat zij niet alleen een VAS score hebben gegeven, zij worden ook daadwerkelijk behandeld tegen hun invaliderende chronische pijn in de pijnpoli van het UMCG. Patiënten die zich het meest recent gemeld hebben zijn geselecteerd. Dat geeft een goede weerspiegeling van de ADPKD populatie wat de externe validiteit ten goede komt. De bepaling op het niet hebben van chronische pijn is echter gedaan met een andere score. De vraag in de vragenlijst had betrekking op de gemiddelde pijn in de afgelopen vier weken waardoor geen onderscheid lijkt te zijn voor acute of chronische pijn. Omdat alleen de patiënten zijn gekozen die “geen pijn” hadden aangegeven zijn het wel duidelijk asymptomatische patiënten.

Een beperking van dit onderzoek is dat de symptomatische groep met een ander protocol gescand is dan de asymptomatische groep. Tijdens de dataverzameling bleek zelfs dat de MRI scans van de symptomatische groep variatie had in scanprotocollen. Om de interne validiteit voldoende te houden zijn scans afgefallen en groepen dus kleiner geworden. Daarnaast was ook een verschil in MRI parameters aanwezig tussen gelijke scanprotocollen, echter de metingen in dit onderzoek zijn eenvoudig waardoor dit de resultaten niet nadelig heeft beïnvloed. Een andere beperking kwam naar voren wanneer sprake was van een groot aantal complexe cysten in de nier. Daardoor is het mogelijk dat sommige complexe cysten dubbel geteld zijn of zijn overgeslagen (20). Ook een beperking van deze studie is dat het aantal cysten geteld is op een 2D beeld waardoor niet alle niercysten zijn meegenomen (20). Daarbij zijn de scans vervaardigd met een slicedikte van 4 mm. Dit betekent dat de SI van cysten <4mm uitgemiddeld worden in het SI van omliggend weefsel. Mogelijke heeft dit geleid tot een onderschatting van het aantal cysten in de nier, echter dit geldt voor beide groepen.

5. CONCLUSIE & AANBEVELINGEN

Dit onderzoek laat zien dat het aantal cysten in ADPKD patiënten met chronische pijn significant verschilt ten opzichte van ADPKD patiënten zonder chronische pijn. Waarschijnlijk spelen ook andere factoren een rol, te denken aan de locatie van niercysten. Geen significant verschil is gevonden in complexe cysten en grootste cystediameter.

Aangezien het aantal cysten waarschijnlijk niet de enige oorzaak is van chronische pijn wordt geadviseerd verder onderzoek te doen naar andere factoren. Mogelijk speelt de locatie van de cysten een rol in het wel of niet ervaren van chronische pijn. Het zou daarbij interessant zijn om in een vervolgonderzoek te beoordelen of meer cysten tegen het nierkapsel aandrukken bij symptomatische dan bij asymptomatische ADPKD patiënten. Om de externe validiteit te optimaliseren wordt geadviseerd alle deelnemers uit één databank te selecteren. Om de interne validiteit te optimaliseren wordt geadviseerd om gelijke protocollen en parameters met een 1.5 Tesla MRI scanner te gebruiken. Tevens kan een semiautomatische methode uitkomst bieden voor een goede interne validiteit.

LITERATUURLIJST

1. Neumann HPH, Jilg C, Bacher J, Nabulsi Z, Malinoc A, Hummel B, et al. Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: An in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1472–87.
2. Torres V, Harris P. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* [Internet]. 2009;76(2):149–68. Available from: <http://www.nature.com/ki/journal/vaop/ncurrent/full/ki2009128a.html>
3. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:148–57.
4. Chapman a B, Gabow P a. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 1997;61:S71–3.
5. Higashihara E, Horie S, Muto S, Mochizuki T, Nishio S, Nutahara K. Renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16:622–8.
6. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2407–18.
7. Liebau MC, Serra AL. Looking at the (w)hole: Magnet resonance imaging in polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1771–83.
8. Bajwa ZH, Sial K a., Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2004;66:1561–9.
9. Casteleijn NF, Visser FW, Drenth JPH, Gevers TJG, Groen GJ, Hogan MC, et al. Full Review A stepwise approach for effective management of chronic pain in autosomal-dominant polycystic kidney disease. 2014;142–53.
10. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield C a., Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2001;60(5):1631–44.
11. Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, Shishido T, Tanbo M, Kobayasi K, et al. Kidney volume and function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:157–65.
12. Rahbari-Oskouei F, Mittal A, Mittal P, Chapman A. Renal relevant radiology: Radiologic imaging in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(3):406–15.
13. Suwabe T, Ubara Y, Sumida K, Hayami N, Hiramatsu R, Yamanouchi M, et al. Clinical features of cyst infection and hemorrhage in ADPKD: New diagnostic criteria. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16:892–902.
14. Chapman A, Wei W. Imaging approaches to patients with polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* [Internet]. 2011;31(3):237–44. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027092951100043X>

15. Wołyniec W, Jankowska MM, Król E, Czarniak P, Rutkowski B. Current diagnostic evaluation of auto somal dominant polycystic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;767–72.
16. Bae K, Park B, Sun H, Wang J, Tao C, Chapman AB, et al. Segmentation of individual renal cysts from MR images in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013;8(4):1089–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23520042>
17. Cnossen WR, Drenth JPH. Polycystic liver disease: an overview of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2014;9(1):69. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4030533&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Meijer E, Groningen UMC. Het DIPAK Consortium : op zoek naar een effectieve behandeling voor cystenierpatiënten. 2011;(4):14–7.
19. Harris PC, Bae KT, Rossetti S, Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(25):3013–9.
20. Bae KT, Sun H, Goo Lee J, Bae K, Wang J, Tao C, et al. Novel methodology to evaluate renal cysts in polycystic kidney disease. *ch.* 2012;29(3):997–1003.

BIJLAGEN

Bijlage I, Informed consent DIPAK

Toestemmingsformulier voor de patiënt voor deelname aan het onderzoek

*Onderzoek naar de werkzaamheid van Lanreotide om ziekteverergering in mensen met ADPKD te remmen:
De DIPAK 1 studie.*

Door ondertekening van dit formulier verklaar ik:

- Ik ben naar tevredenheid geïnformeerd over dit onderzoek; Ik heb de schriftelijke informatie goed gelezen en begrepen;
- Ik ben in de gelegenheid gesteld om vragen over het onderzoek te stellen en deze zijn naar mijn tevredenheid zijn beantwoord;
- Ik heb goed over mijn deelname aan het onderzoek kunnen nadenken;
- Ik heb het recht om mijn toestemming op ieder moment weer in te trekken zonder dat ik daar een reden voor hoeft te geven;
- Ik stem er mee in dat mijn huisarts en apotheek worden geïnformeerd over mijn deelname aan dit onderzoek;
- Ik weet dat de MRI scans alleen voor onderzoeksdoeleinden worden gemaakt; Ik stem in met deelname aan dit onderzoek.

Naam proefpersoon:

Datum:

Handtekening:

- Ik heb het recht om mijn toestemming op ieder moment weer in te trekken zonder dat ik daar een reden voor hoeft te geven. Mijn bewaarde genetische materiaal wordt dan vernietigd;
- Ik stem in met deelname aan dit genetisch onderzoek:

Naam proefpersoon:

Datum:

Handtekening:

- Ik stem ermee in dat er in de toekomst additionele bepalingen worden uitgevoerd op mijn opgeslagen urine en bloed

Naam proefpersoon:

Datum:

DIPAK 1 Studie – versie 4.9 UMCN: oktober 2013

Handtekening:

Verklaring onderzoeksarts

Ik verklaar hierbij dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek. Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte. Ik verklaar tevens dat een voortijdige beëindiging van deelname aan dit onderzoek geen enkele invloed zal hebben op de zorg die aan deze persoon toekomt.

Naam onderzoeksarts (of diens vertegenwoordiger):

Datum:

Handtekening:

Bijlage II, Formulier Medisch Ethische Toetsingscommissie

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1 Postbus 30 001, 9700 RB Groningen

Medisch Ethische Toetsingscommissie

Telefoon (050) 361 42 04

Fax (050) 361 43 51

Aan

Dr. R.T. Gansevoort,
Nefrologie
AA53

Bijlage(n) -

Kenmerk M12.119182

Datum 14 juni 2012

Onderwerp METc 2012/060

Titel onderzoek **The DIPAK 1 Study: A randomised, controlled clinical trial assessing the efficacy of Lanreotide to halt disease progression in ADPKD.**

ABR nr NL37608.042.12

De Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (METc UMCG) heeft het onderzoeksprotocol met bovengenoemde titel per brief d.d. 30 mei 2012 (kenmerk M12. 118235) positief beoordeeld in het kader van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) voor uitvoering in het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Naar aanleiding van de ontvangen Onderzoeksverklaringen d.d. 31 mei 2012 en de certificaten van de toepasselijke proefpersonenverzekeringen wordt een **nader positief oordeel** over de uitvoering van het onderzoek in het UMC St. Radboud en het Erasmus MC gegeven.

Het positieve oordeel betreft thans derhalve uitvoering in:

- Universitair Medisch Centrum Groningen
- UMC St. Radboud
- Erasmus MC

Naar aanleiding van het positieve oordeel wil de METc UMCG u wijzen op het volgende:

- Het door de METc UMCG uitgesproken oordeel is een oordeel als bedoeld in art. 3 WMO.
- Op grond van art. 23 WMO kan degene wiens belang rechtstreeks bij dit besluit is betrokken daartegen binnen zes weken na de dag waarop het besluit bekend is gemaakt bezwaar aantekenen bij de METc UMCG (correspondentieadres: Postbus 30 001, 9700 RB GRONINGEN)
- Een afschrift van dit oordeel wordt in ToetsingOnline verwerkt.



umcg

- De uitvoerder van het onderzoek is verplicht om, in geval het onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol staat beschreven, dit terstond aan de METc UMCG te melden met het verzoek om een nader oordeel.
- Wijzigingen in het onderzoeksprotocol mogen eerst worden geëffectueerd nadat de METc UMCG ook over deze wijzigingen een positief oordeel heeft uitgesproken.
- Beëindiging van het onderzoek dient, onder opgaaf van redenen, aan de METc UMCG te worden gemeld.

Met vriendelijke groet,
namens de Medisch Ethische Toetsingscommissie,

i-o-

prof. dr. W.A. Kamps
voorzitter


drs. J.W.G. Ummels
ambtelijk secretaris

cc.

- Raad van Bestuur UMC. St. Radboud, Postbus 910, 6500 HB NIJMEGEN
- Prof. dr. P.J. Drenth, UMC. St. Radboud, Postbus 910, 6500 HB NIJMEGEN
- Raad van Bestuur Erasmus MC, Postbus 2040 3000 CA ROTTERDAM
- Prof. dr. R. Zietse, Erasmus MC, Postbus 2040 3000 CA ROTTERDAM
- Prof. dr. R.O.B. Gans, Interne Geneeskunde, AA80
- Mw. E. Meijer, Nefrologie (per email: esther.meijer@umcg.nl)
- CCMO (via ToetsingOnline)



umcg

Bijlage III, Protocol Hippel Lindau & Niertumoren

UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM GRONINGEN

RADIOLOGIE PROTOCOL

M3-01-11:Hippel lindau + Niertumoren

PERSONALIA

-	• Versie: 13-08-'13 / P.Kappert • Verantwoordelijk radioloog: Drs. Mahesh
---	---

UITVOERENDEN / VERANTWOORDELIJKEN

-	1 Radioloog / arts-assistent 1 MRI-MBBers, bij voorkeur 2
---	--

DOEL

-	Het in beeld brengen van pancreas, nieren en bijnieren.
---	---

INDICATIES

-	1- Verdenking of controle van pathologie in pancreas, nieren en bijnieren. Bij patiënten met VHL komen er knopen en woekeringen voor in de capillairen. Deze worden haemangioblastomen of kortweg angiomen genoemd.
---	---

	2- Verdenking op of controle van een niertumor.
--	---

CONTRA-INDICATIES

-	• Mogelijk een met ja ingevulde vraag op de bovenste helft van het controleformulier. • Een patiënt met een gewicht $\geq 250\text{kg}$. • Allergie voor paramagnetische contrastmiddelen.
---	---

VEILIGHEID

-	Veiligheidsprotocol MRI²
-	• De patiënt moet bekend zijn met de patiëntenvoorlichting. • De patiënt en evt. begeleider moeten het screeningsformulier ingevuld en ondertekend hebben en deze moet gecontroleerd zijn door een MRI-MBBer.

WERKWIJZE

-	Vorbereiding	Aanvraag-procedure	Spoed binnen 8 uur. Voorrang binnen 10 dagen Regulier normale wachtlijst Aanvraag volgens aanvraag
---	---------------------	---------------------------	--

		Administratie :	Protocolleren & plannen: Procedure Autorisatie: - Ja (→ Planformulier²) Verrichtingscode: - Met contrast: 8193, 8893, 7893 + 0091A Kamer + tijd: - M3¹ - Zie planformulier. Voorbereiding: - Invoeren v/h onderzoek met de juiste code(s), - Uitdraaien van een stickervel. - Uitdraaien en opsturen van: - Afspraak Patiëntenvoorlichting Screeningsformulier	
		Patiënt	Voorlichting: Voorbereiding: Contrast:	Patiëntenvoorlichting² Geen --
-	Onderzoek	Controle vooraf: - De Patiënt (en evt. begeleider) moet bekend zijn met de patiëntenvoorlichting. - De patiënt (en evt. begeleider) moet de controlelijst ingevuld en ondertekend hebben. Deze moet(en) gecontroleerd zijn door de MRI-MBber.		
		Benodigdheden: - M3¹ - Spoelen: 1^e keus: - Spine Matrix & Body Matrix . 2^e keus: - Body Coil		

Uitvoering:	
1- Klaarleggen & Instellen	• Zet de injector klaar: 1½ dosis gado. • Laat de patiënt op de rug op tafel gaan liggen, met kussen onder hoofd en knieën. • Instrueer de patiënt. • Plaats de Body Matrix. • Geef de patiënt de koptelefoon en alarmbal. • Stel het lichtvizier in op het midden v/d spoel) en schuif de patiënt naar binnen. • Zorg dat de patiënt volledig is ingevoerd, incl. UMCG-nummer, accessienummer en geboortedatum.
Alleen instellen op de Bijnieren, Nieren en Pancreasgebied, tenzij anders vermeld.	
2- Loc.	Standaard localizer, maak evt. een beter ingestelde extra.
3- T2-TruFi-cor	 Stel deze serie ongeveer in volgens het plaatje hiernaast. Zorg ervoor dat de hele Pancreas, nieren en bijnieren er op staan.
4- T2-Tru-Fi-tra	 Stel deze serie ongeveer in volgens het plaatje hiernaast. Zorg ervoor dat de hele Pancreas, nieren en bijnieren er op staan.
6- T2-TSE-tra-FrBr	Neem de positions over van serienr.4. Dit is een Free Breathing serie, zie PACE-protocol.
8- T2-HASTE-cor-mbh	Neem de postions over van serienr.3

	9- T1-FI2D-tra-fs-mbh	Neem de positions over van serienr.4.
	10- T1-FI2D-cor-fs-mbh	Neem de postions over van serienr.3.
	11- DWI-cor-FrBr	Neem de postions over van serienr.3.
	12- T1-VIBE-tra-fs	Neem de positie over van serienr.4. Zorg ervoor dat de pancreas, nieren en bijnieren er op staan.
	Gado sputen met pomp, 1½ dosis Gado (protocol MRA Abd.)@ 2½ cc/s	
	13- T1-VIBE-tra-fs 20s.	Herhaal serienr.12. 20s. na inspuiting van het Gado.
	14- T1-VIBE-tra-fs 90s.	Herhaal serienr.12. 90s. na inspuiting van het Gado.
	Post Processing: Maak een <u>substractie²</u>, kopieer deze alleen naar het PACS als deze goed gelukt is.	
-	Nazorg	Patiënt: - Geen. Onderzoekskamer: - Maak de kamer gereed voor een volgende patiënt.

¹ M1= Aera 1
M2= Aera 2
M3= Avanto
M4= OrthOne

² Link naar desbetreffende formulier

Bijlage IV, Protocol DIPAK1

02-09-'14/PK

DIPAK Scanprotocol

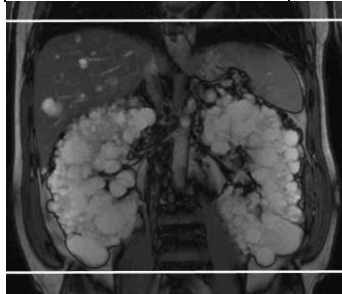
- The scan protocol of all participating hospitals has to be based on the protocol mentioned below.
- Before starting the study, a test scan has to be made. This test scan has to be send to the UMCG using the in the procedure mentioned sFTP-site. De study can start not earlier than when the test scan is approved.
- The scan protocol can not be changed during the study. When the hardware (MRI or coil) has to be changed or when a new software version is installed, a new test scan has to be made. This test scan must be approved before continuing the study.

Sequences:

1 localizers

2 Fast multislice spoiled gradient echo

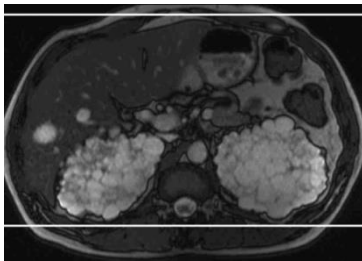
Parameters	Siemens	GE	Philips
Sequence	TruFi	Fiesta	B-FFE
Orientation	Transversal	Transversal	Transversal
Slicethickness (mm)	4	4	4
Gap/spacing (mm)	0	0	0
FOV (cm)	35	35	35
Matrix	256*256	256*256	256*256
TE (ms)	≈ 2	≈ 2	≈ 2
TR (ms)	≈ 7	≈ 7	≈ 7
Flip Angle (°)	40-50	40-50	40-50



- The kidneys and liver, including all cysts, has to be within the package.
- At the top and bottom has to be at least 1 slice without liver, kidneys and/or cyst.
- When a 35cm FOV is insufficient, the FOV maybe increased. Use the same FOV for the follow-ups.
- Only when the package can not be scanned within a reasonably time or acceptable quality, it's allowed to make 2 packages. The first package with the whole liver, name this package 'liver' (of 'lever'). The second with both, whole, kidneys, name this package 'kidney's' (of 'nieren').

3 Fast multislice spoiled gradient echo

Parameters	Siemens	GE	Philips
Sequence	TruFi	Fiesta	B-FFE
Orientation	Coronal	Coronal	Coronal
Slicethickness (mm)	4	4	4
Gap/spacing (mm)	0	0	0
FOV (cm)	35	35	35
Matrix	256*256	256*256	256*256
TE (ms)	≈ 2	≈ 2	≈ 2
TR (ms)	≈ 7	≈ 7	≈ 7
Flip Angle (°)	40-50	40-50	40-50

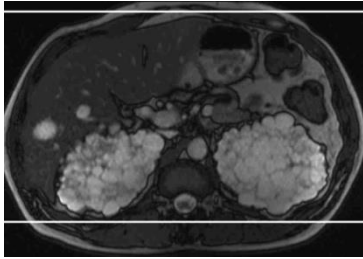


- The kidneys and liver, including all cysts, has to be within the package.
- At front and back of the scan has to be at least 1 slice without liver, kidney and/or cyst.
- Backfolding in liver, kidney or cysts is not allowed. When needed the FOV maybe increased. Use the same FOV for the follow-ups.
- Only when the package can not be scanned within a reasonably time or acceptable quality, it's allowed to make 2 packages.

The first package with the whole liver (try the best you can, possibly with less resolution or thicker slices). Name this package 'liver' (of 'lever'). The second with both, whole, kidneys. Name this package 'kidney's' (of 'nieren').

4 T2-single shot fast spin echo

Parameters	Siemens	GE	Philips
Sequence	HASTE	SS-FSE	SS-TSE
Orientation	Coronal	Coronal	Coronal
Slicethickness (mm)	4	4	4
Gap/spacing (mm)	0	0	0
FOV (cm)	35	35	35
Matrix	256*256	256*256	256*256
TE (ms)	≈ 100	≈ 190	≈ 70
TR (ms)		≈ max.1400	≈ max.1900

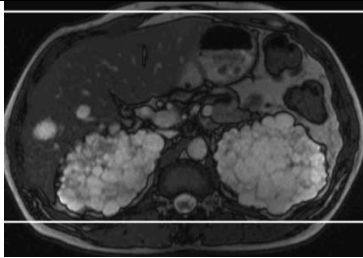


'nieren').

- Use the same position and package (#slices, FOV) as sequence #3.
- It's allowed to use breathhold triggering.
- Only when the package can not be scanned within a reasonably time or acceptable quality, it's allowed to make 2 packages. The first package with the whole liver (try the best you can, possibly with less resolution or thicker slices). Name this package 'liver' (of 'lever'). The second with both, whole, kidneys. Name this package 'kidney's' (of

5 T1-3D spoiled gradient echo

Parameters	Siemens	GE	Philips
Sequence	Turbo Flash 3D	Fast SPGR 3D	TFE 3D
Orientation	Coronal	Coronal	Coronal
Slicethickness (mm)	4	4	4
Gap/spacing (mm)	0	0	0
FOV (cm)	35	35	35
Matrix	256*256	256*256	256*256
TE (ms)	≈ 2	≈ 2	≈ 2
TR (ms)	≈ 4	≈ 4	≈ 4
Flip Angle (°)	≤15	≤15	≤15

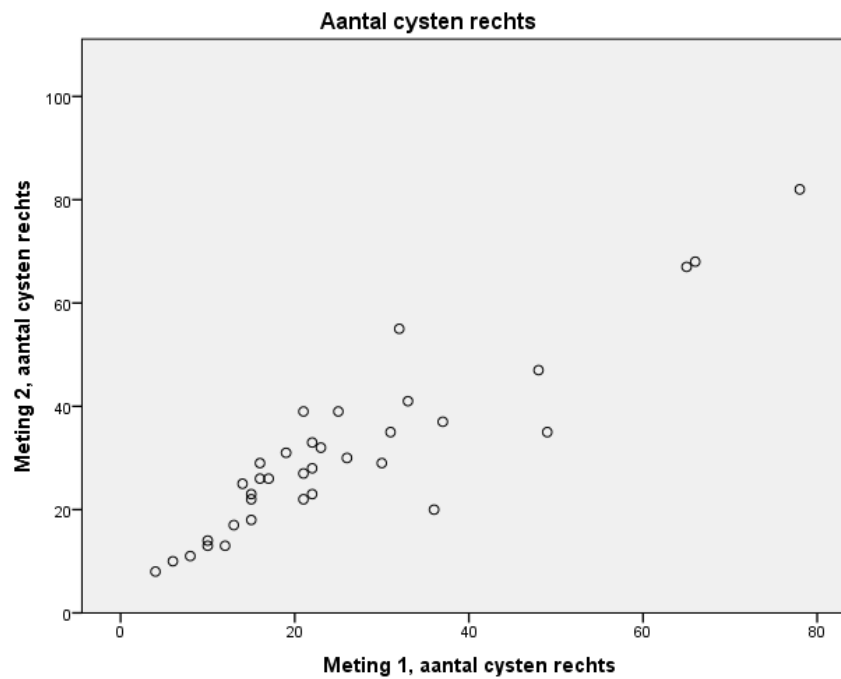
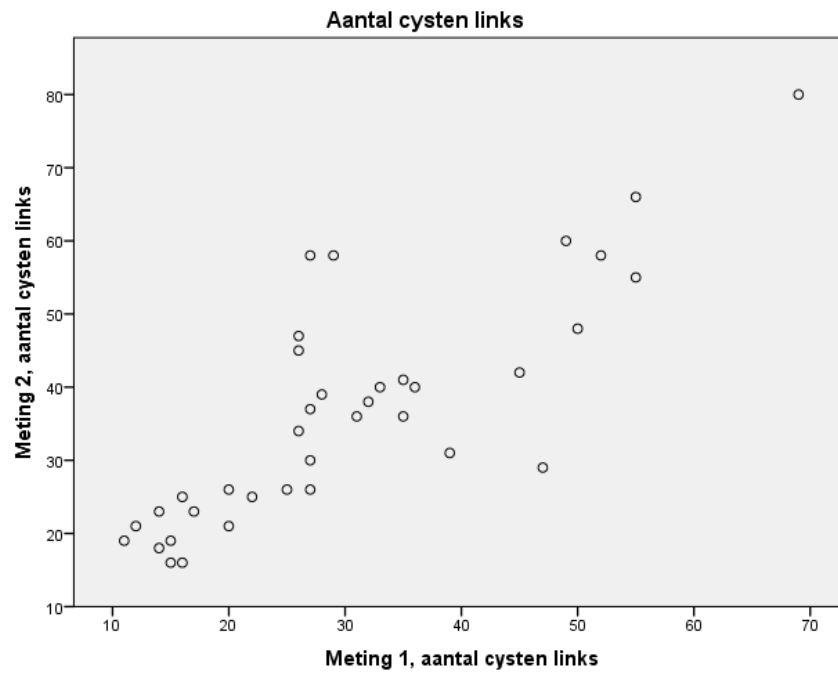


- Use the same position and package (#slices, FOV) as sequence #3.
- Only when the package can not be scanned within a reasonably time or acceptable quality, it's allowed to make 2 packages. The first package with the whole liver (try the best you can, possibly with less resolution or thicker slices). The second with both, whole, kidneys.

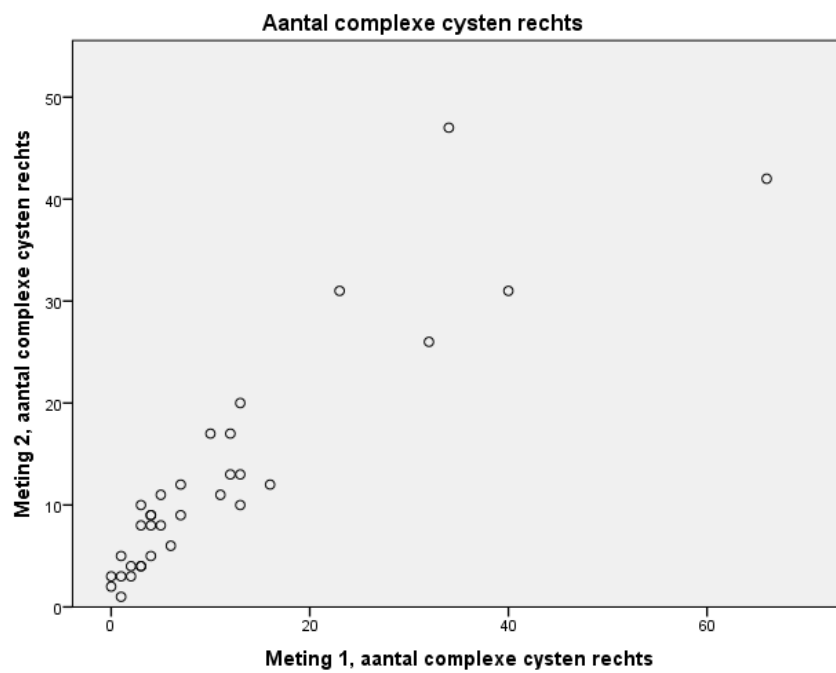
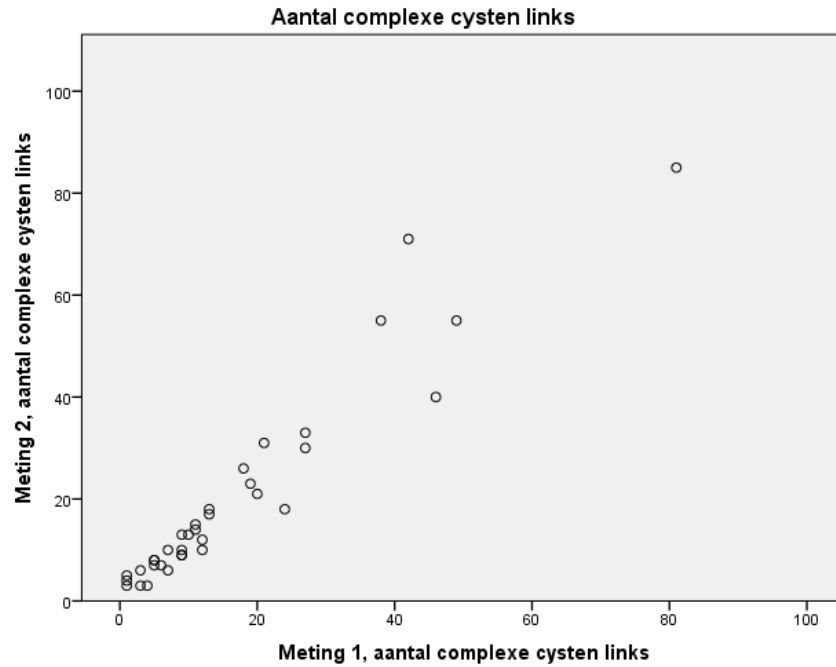
Bijlage V, Scatterplots & Intra betrouwbaarheid analyse

Scatterplots

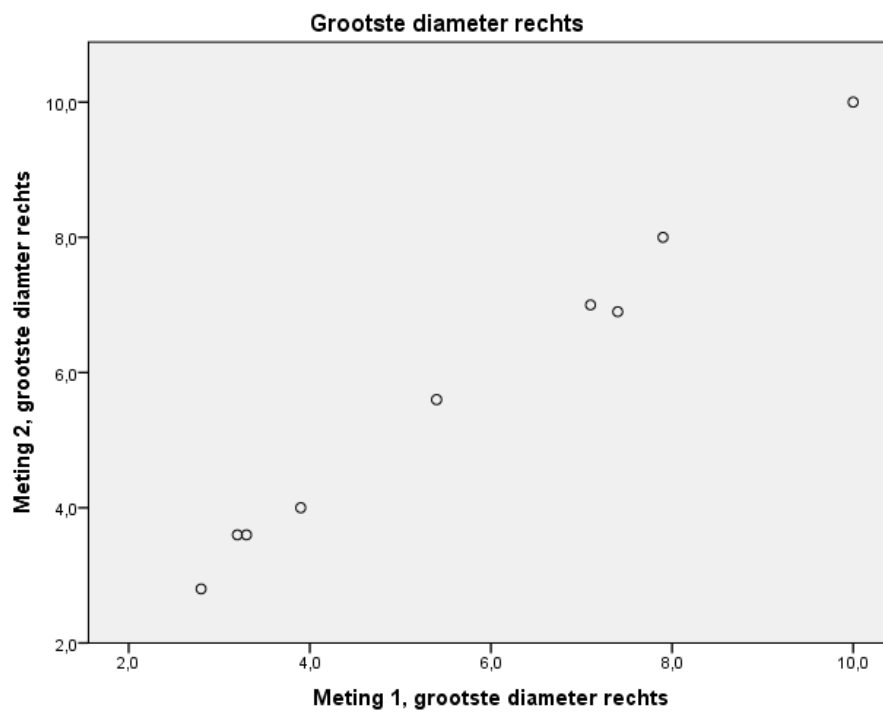
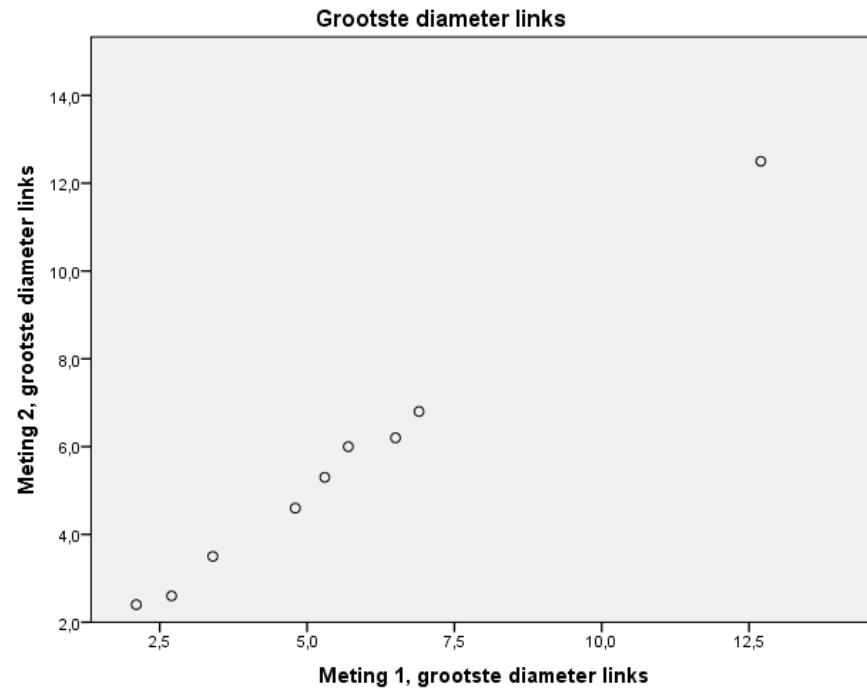
Aantal cysten:



Aantal complexe cysten:



Grootste cystediameter:



ICC

De intra class correlatie coëfficiënt van de verschillende variabelen						
	Aantal cysten		Aantal complexe cysten		Grootste cystediameter	
	L	R	L	R	L	R
ICC	0.751	0.870	0.931	0.875	0.998	0.995